

Fecha de recepción: marzo 1 de 2020
Fecha de aceptación: abril 5 de 2020

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.36.1.616.212>

SARS-CoV-2 (COVID-19): estado de la pandemia, escenarios clínicos, estrategias para el sector salud y sus aspectos bioéticos

SARS-CoV-2 (COVID-19): state of the pandemic, clinical scenarios, strategies for the health sector and its bioethical aspects

SERGIO VERGARA CÁRDENAS¹, ANDREINA ZANNIN FERRERO²,
LUIS GUSTAVO CELIS REGALADO³

¹ Facultad de Medicina Universidad de la Sabana, Chía (Cundinamarca). Orcid: 0000-0002-0299-6118 000175897920201251837

² Facultad de Medicina Universidad de la Sabana, Chía (Cundinamarca). Orcid: 0000-0003-1587-5136 00017546702020131845

³ Facultad de Medicina Universidad de la Sabana, Chía (Cundinamarca). Orcid: 0000-0002-0338-6258 0000344761201005302460

Correspondencia: Luis Gustavo Celis Regalado. Universidad de la Sabana, km 5 chía (Cundinamarca, Colombia). Teléfono contacto: (+57) 300-569-6115.
luis.celis@unisabana.edu.co.

■ RESUMEN

Introducción. La pandemia del COVID-19, ocasionada por SARS-CoV-2, aumenta de manera exponencial, afectando el sistema de salud, la economía y poniendo en riesgo la vida de miles de personas por las características de contagio, además de la posibilidad de compromiso severo en adultos mayores e individuos inmunocomprometidos.

Objetivos. Realizar una revisión en la literatura que aborde diferentes aspectos de la pandemia del COVID-19, dirigido a los profesionales de las ciencias de la salud o de otras disciplinas interesados en adquirir conocimientos sobre el SARS-CoV-2 con una visión integral.

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda en la literatura utilizando términos Mesh en las siguientes bases de datos: Pubmed, Ovid, Clinical Key, Science Direct, para su análisis y selección de acuerdo con su relevancia en nuevos aportes.

Resultados. Se evaluaron diversos estudios de cohortes, investigaciones clínicas experimentales, guías interinas de práctica de diversos organismos como el CDC y WHO, en donde se identifican las características epidemiológicas del patógeno, los estudios en CoVs previos, así como también los lineamientos preventivos, éticos y evaluación de fármacos ante el COVID-19.

Conclusiones. Conocer el origen del patógeno, estructura, modo de transmisión, adecuada selección dentro de los criterios diagnósticos, entre otros puntos claves que contribuyen en el fortalecimiento de nuevas medidas preventivas y terapéuticas que puedan llegar a ser implementadas por el personal sanitario, generando mejoras en la atención de los pacientes con posible diagnóstico de COVID-19.

Palabras clave: coronavirus, COVID-19, neumonía, pandemia, SARS-CoV-2, salud pública, prevención.

■ ABSTRACT

Introduction. The COVID-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2, increases exponentially, affecting the health system, the economy and putting at risk the lives of thousands of people due to the characteristics of contagion, in addition to the possibility of severe compromise in older adults and immunocompromised individuals.

Objective. Carry out a review of the literature that addresses different aspects of the COVID-19 pandemic, aimed at professionals in the health sciences or other disciplines, interested in acquiring knowledge about SARS-CoV-2 with a comprehensive vision.

Methods. A literature search was conducted using Mesh terms in the following databases: Pubmed, Ovid, Clinical Key, Science Direct for analysis and selection according to their relevance in new contributions.

Results. Various cohort studies, experimental clinical studies, as well as interim practice guidelines from various agencies such as the CDC and WHO were evaluated, identifying the epidemiological characteristics of the pathogen from December 2019 to the present, as well as studies on previous CoVs, preventive guidelines and evaluation of drugs against COVID-19.

Conclusion. Know the origin of the pathogen, structure, mode of transmission, adequate selection within the diagnostic criteria, among other key points that contribute to the strengthening of new preventive and therapeutic measures that may be implemented by health personnel, generating improvements in the care of patients with possible diagnosis of COVID-19.

Keywords: coronavirus, COVID-19, pneumonia, pandemic, SARS-CoV-2, public health, prevention.

INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en la República Popular de China, se reportaron múltiples casos de neumonía causados por un nuevo coronavirus (CoVs), mejor conocido como SARS-CoV-2 (coronavirus 2 relacionado a síndrome respiratorio agudo severo) (1). Este virus es causante de la enfermedad llamada coronavirus 2019 (COVID-19), que genera sintomatología respiratoria variable, además de evidencia radiológica de infiltración parenquimatosa, entre otras manifestaciones (2-4). La propagación de este virus ha sido exponencial (5), lo cual llevó a la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) a declarar el brote de coronavirus como pandemia el 11 de marzo del 2020 (1, 2, 6).

La controversia radica en la transmisión a los humanos, ya que los análisis moleculares sugieren que el principal foco ocurrió en mercados donde se encuentran cautivos animales vivos; sin embargo, no está del todo dilucidado y por medio de diversos estudios epidemiológicos se cree que puede haber un huésped intermedio (2, 7-9).

En la caracterización del patógeno se han encontrado diversos puntos en la replicación del virus que pueden ser producto de nuevas terapias, como la proteasa tipo papaína (PL pro) y proteasa

tipo 3C (10), así como también la identificación de la glicoproteína espiga (S), la cual se une por medio del dominio S1 al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) para el ingreso del virus a la célula huésped, siendo una puerta de entrada a diseño de vacunas y otras terapias en estudio (11-14).

La aparición abrupta de este tipo de pandemia genera la necesidad de comprensión de la historia natural, así como medidas de prevención y evaluación de nuevos tratamientos que son de extrema relevancia al momento de manejar esta situación global.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura que aborde diferentes aspectos de la pandemia del COVID-19, dirigido a los profesionales de las ciencias de la salud o de otras disciplinas interesados en adquirir conocimientos sobre el SARS-CoV-2 con un abordaje transdisciplinar y una visión integral.

MATERIALES Y MÉTODOS

En esta revisión se evaluaron los principios éticos y metodológicos que salvaguardan los derechos de autores, así como su contribución con la ciencia. La descripción de diversos estudios no violaba la privacidad de los individuos allí reportados.

Se realizó una búsqueda en la literatura utilizando términos Mesh en bases de datos como Pubmed, Ovid, Clinical Key, Science Direct para su análisis y selección de acuerdo con su relevancia en nuevos aportes a la enfermedad por tratar para poder realizar nuestro artículo original.

Aspectos históricos y su correlación actual

Desde 1960 se han descubierto distintos tipos de coronavirus humanos (hCoV) (15). En noviembre de 2002 en la provincia de Guangdong (China) inició la epidemia por SARS-CoV (síndrome respiratorio agudo severo relacionado a coronavirus), donde se reportaron al menos 8000 casos y 750 muertes mundialmente hasta julio de 2003 (tasa de mortalidad de 11 %) (1, 2, 15); diez años más tarde, el MERS-CoV (síndrome respiratorio del Medio Oriente relacionado a coronavirus) fue reportado en Arabia Saudita en septiembre (16), siendo responsable de 2494 casos y generando la muerte ocasionada por neumonía e insuficiencia renal de 858 personas (tasa de mortalidad de 34 %) (15, 16).

El SARS-CoV -2 es un patógeno responsable del brote pandémico iniciado en 2019 en China. Se cree que su origen está relacionado con un mercado en la ciudad de Wuhan, en donde se comercializan animales salvajes de diversas especies, siendo su exposición el origen del COVID-19 (17). En diciembre del mismo año se reportaron múltiples casos de neumonía de probable etiología viral que se propagaron rápidamente. El número de casos reportados ha aumentado significativamente, por lo que el 21 de enero de 2020 las autoridades chinas notificaron que la transmisión ocurre de manera directa entre humanos (1), con una tasa de mortalidad estimada en primeros hallazgos epidemiológicos de 2-3 % y con un 10 % de población con manifestaciones clínicas graves. Sin embargo, para el 2 de marzo de 2020 China reportaba más de 70 000 casos por coronavirus (16).

El 30 de enero de 2020 la WHO considera el brote como una emergencia de salud pública y el 11 de marzo de 2020 declaró que la enfermedad por coronavirus (COVID-19) corresponde a una pandemia (16).

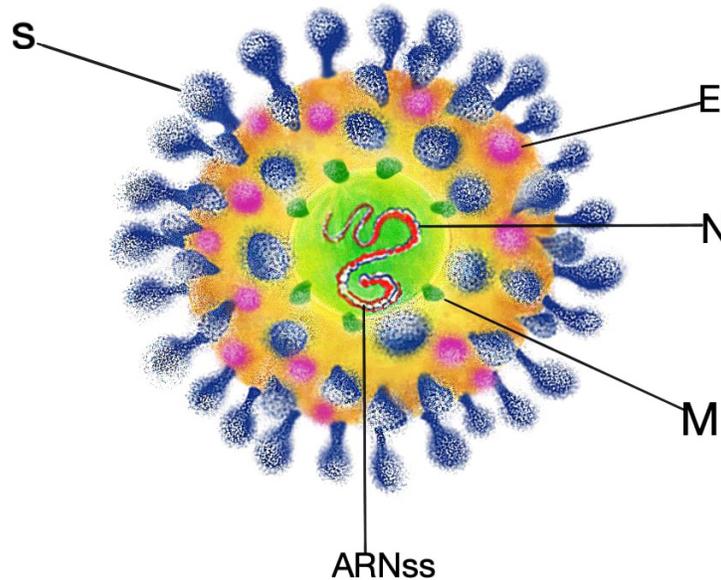
La propagación del virus ha sido muy rápida y Estados Unidos de América se convierte en uno de los principales epicentros de la pandemia. España, Reino Unido e Italia son los principales países de Europa con mayor número de casos, sin embargo, en menor proporción y mayor tasa de mortalidad con respecto a Estados Unidos. La llegada del COVID-19 a América del Sur fue el 25 de febrero de 2020, en la ciudad de Sao Paulo (Brasil). En lo que respecta a Colombia, el primer caso confirmado fue el 6 de marzo de 2020 (5, 18).

Caracterización del patógeno y patogénesis

El virus SARS-CoV-2, no conocido previamente, pertenece al género *Betacoronavirus*, de la familia *Coronaviridae*, de orden *Nidovirales*, siendo el murciélago (familia *Hipposideridae*) el reservorio natural, así como otras especies salvajes; estos tipos de virus de origen animal se transmiten a distintas especies y son susceptibles a recombinaciones genéticas, además de procesos evolutivos esperados, lo cual aumenta el riesgo de mayor patogenicidad (2, 7, 11, 15, 19).

Los coronavirus (CoVs) son virus pleomórficos que contienen una molécula de ácido ribonucleico (ARN) de hebra positiva monocatenaria de 26 a 32 kb; son envueltos y su composición estructural está dada por proteínas transmembrana (M), glicoproteína de espiga (S), encontrada en todos los CoVs, así como también glicoproteína de envoltura (E). Esta última recorre la nucleocápside flexible, la cual contiene un cuarto grupo de proteínas (N), que hace parte del proceso de encapsidación, ade-

más de actuar como antagonista del interferón. Así mismo, se ha descrito que posee una membrana celular engrosada, evidenciada en tomografía crioelectrónica (8, 11, 12, 20, 21) (ver figura 1).



Fuente: elaboración propia.

Figura 1. Representación gráfica de estructura del SARS-CoV-2. Proteína espiga (S); Proteína de envoltura (E); Proteína transmembrana (M); Proteína de nucleocápside (N); ARN de cadena simple (ARNss)

Se ha documentado que parte de estas proteínas estructurales tienen funcionalidad al momento del ingreso del virus a la célula huésped, incluso la proteína S se adhiere al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en los humanos; además, este receptor hace parte de efectos protectores en el parénquima pulmonar, y es por ello que esta unión contribuye a la severidad de la enfermedad (22). Se ha evidenciado que este proceso está dado por mutaciones identificadas en K479N y S487T del dominio de unión al receptor de esta proteína (S1) (9, 11-15). Por otro lado, la proteína E funciona en la morfogénesis del virus (11).

Se ha evidenciado en estudios humanos la expresión de ECA2 en diversos órganos como el corazón, riñón y pulmón; siendo este último el principal objetivo del virus. A pesar de la poca canti-

dad de estudios en humanos sobre los efectos del uso de antagonistas de ECA2 en pacientes con COVID-19, existe gran controversia con respecto a continuar su uso en estos pacientes. Además, se ha descrito en estudios animales que luego de la entrada del SARS-CoV-2 al neumocito tipo II se produce un efecto de regulación negativa de la ECA2, lo que permite la infiltración neutrófila inicial, el aumento de citoquinas (23), lo cual genera consecuente acumulación de angiotensina II y activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA, por sus siglas en español). Esta alteración en la regulación del ECA2 hace parte de la afectación pulmonar aguda (13, 22, 24).

El SARS-CoV-2 comparte la identidad de nucleótidos en 79 % con SARS-CoV y 51.8 % con MERS-CoV. Dentro de los procesos estudiados en los CoVs previos se ha evidenciado en estudios animales que existe una activación abrupta de citoquinas, también llamado “tormenta de citoquinas”, así como apoptosis en células epiteliales, endoteliales y dendríticas, la cual genera el inicio progresivo de la cascada inflamatoria, dentro de los que se encuentran distintas células, como los macrófagos, y en segunda línea linfocitos T alterados. También existen reportes de aumento marcado en interleucinas 1 β , 2, 4, 6, 8 y 10 e interferón en los pacientes con COVID-19 (8, 15, 25).

Transmisión humana

Con respecto a la relación del SARS-CoV y SARS-CoV-2, su transmisión se ha reportado por tres medios: contacto directo con individuo infectado, por aerosol y de manera indirecta por contacto con fómites (15, 26).

La incubación tiene un pico de tres a siete días, sin embargo, se ha reportado hasta catorce días desde el momento de contacto. Además, es importante resaltar que una de las diferencias en su patogénesis con respecto al SARS-CoV es que el contagio puede ocurrir durante el periodo de latencia (17, 27).

Tiempo de vida media en fómites

Se ha evidenciado que distintos fómites (independientemente de su material) pueden estar contaminados de partículas del SARS-CoV-2 provocado por el contacto directo con manos contaminadas o partículas virales de aerosol. La diferencia radica en el tiempo de vida del virus en estas superficies, sin embargo, el rango de supervivencia está entre un par de horas hasta cinco días aproximadamente (21) (ver tabla 1).

Tabla 1. Fómites y tiempo de vida media según su material

Material	Tiempo de vida media
Cartón	8,45 horas.
Cobre	3,4 horas.
Plástico	15,9 horas.
Acero	13,1 horas.
Aerosol	2,74 horas.

Fuente: basada en la referencia (21).

Población y Factores de riesgo

La población en general es susceptible a la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, los adultos mayores (mayores de 65 años, como punto de corte en diversos estudios epidemiológicos) pueden presentar condiciones severas frente a esta infección e incluso la muerte. Las principales condiciones crónicas relacionadas con un peor pronóstico de esta enfermedad son las siguientes: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedad hepática, entre otras reportadas (17, 23).

Clínica

Desde las inespecíficas manifestaciones clínicas generadas por COVID-19 se ha documentado sintomatología leve de la vía respiratoria baja como tos seca y síntomas respiratorios más graves como el síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA por sus siglas en español) o disnea y manifestaciones sistémicas como fiebre, mialgias o fatiga (1, 4,17, 23) (ver tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de sintomatología

Manifestaciones respiratorias leves	Manifestaciones sistémicas	Manifestaciones respiratorias graves
	Fiebre 88.7%	Disnea 45.6% 80% (Adultos mayores)
Tos seca 57.6%	Mialgias o fatiga 65%	Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) 32.8% 84% (Adultos mayores)

Fuente: basada en la referencia (23, 29).

Así mismo, se han reportado otros síntomas respiratorios no frecuentes como la hemoptisis, producción de esputo, entre otros (15). Dentro de las manifestaciones extrapulmonares presentadas en esta enfermedad son menos frecuentes con respecto a SARS-CoV y MERS-CoV, como diarrea, anosmia, hiposmia, cefalea (15, 28).

El paciente crítico puede llegar a presentar manifestaciones descritas como disnea e hipoxemia en la primera semana desde el inicio de la enfermedad con deterioro progresivo a SDRA, por lo que se pueden identificar hallazgos en diversas pruebas como evidencia de acidosis metabólica, disfunción en procesos de coagulación y disfunción multiorgánica, necesitando manejo en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), ya que en estos casos existe mayor tasa de mortalidad (15, 23, 29) (ver tabla 2).

Hallazgos imagenológicos

Está indicado utilizar radiografía de tórax como primera línea en pacientes con alta probabilidad pretest de esta enfermedad, así como en el seguimiento, a pesar de tener poca sensibilidad para evidenciar las opacidades en vidrio esmerilado, siendo uno de los hallazgos más descritos (30, 31).

Los resultados imagenológicos van variando dependiendo de la edad, la etapa de la enfermedad, el estado de inmunidad y las comorbilidades de base del paciente. Se han encontrado resultados normales en tomografía de tórax (CT) de los pacientes con coronavirus (50 %) en los primeros dos días de inicio de la enfermedad (32), sin embargo, su uso es ideal en pacientes con patrón clínico incierto o que presentan comorbilidades. En los principales hallazgos en CT se han evidenciado opacidades bilaterales de vidrio esmerilado y áreas subsegmentarias de consolidación, además de compromiso bilateral y/o neumotórax (15, 29, 30, 31). También se han reportado características radiológicas, tales como lesiones de forma irregular, nodular, abultada, en forma de panal, con una densidad variable y a menudo múltiple. La distribución tiende a ser dominante, principalmente subpleural, a lo largo de los haces vasculares. En algunos casos se ha evidenciado engrosamiento de la pared bronquial, del tabique interlobular y consolidaciones (17).

Diagnóstico

Desde el inicio de la pandemia se han utilizado criterios diagnósticos (ver tabla 3) que representan un punto de partida de acuerdo con la probabilidad clínica de presentar COVID-19; es por ello que basados en ciertas características clínicas y epidemiológicas se hace un abordaje a la utiliza-

ción de pruebas como la reacción de cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) (1, 3, 29-33). Este tipo de prueba se ha podido emplear, ya que el 3 de enero de 2020 se identificó el genoma completo del SARS-CoV-2, lo cual permitió caracterizarlo (15, 34); además, se detectaron los genes RdRp y E, que se emplean principalmente en Corea a partir de febrero de 2020, y los genes N, que se utilizan como norma para las pruebas en el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), lo cual aumenta su fiabilidad de diagnóstico (35).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de COVID-19

Criterio clínico	Criterio epidemiológico
Fiebre y/o sintomatología respiratoria baja	Cualquiera de los siguientes (previo al inicio de los síntomas): <ul style="list-style-type: none">- Contacto directo con persona confirmada con COVID-19 o con sospecha.- Haber viajado en los últimos 14 días a zonas donde la transmisión en la comunidad ha sido identificada.

Fuente: basada en la referencia (1, 15, 16, 19).

La Organización Mundial de la Salud describe la clasificación de casos como probable, sospechoso y confirmado (18) (ver tabla 7).

Por medio del CDC y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA por sus siglas en inglés) se han diseñado estrategias por la limitación de acceso a la prueba, como el diseño de priorización de aplicar esta prueba de acuerdo con el grupo clasificado (ver tabla 4) (19, 36).

Medidas preventivas realizadas por las autoridades

En Colombia se decretaron varias medidas, entre ellas el aislamiento preventivo obligatorio desde el 24 de marzo de 2020, con el fin de reducir la tasa de contagio, así como el cierre de aeropuertos a nivel nacional (37, 38). Otros países cerraron medios de transporte público en un intento de controlar la transmisión de la enfermedad. No obstante, por la alta demanda hospitalaria se crearon hospitales móviles, entre otras formas de infraestructura, para albergar a miles de pacientes (15, 27, 39).

Tabla 4. Clasificación de acuerdo a la al grupo de prioridad

Grupo de prioridad	CDC	
	Pacientes con síntomas y uno de los siguientes:	IDSA
1	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hospitalizados 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes críticos en manejo en UCI con neumonía viral sin explicación o con falla respiratoria, sin importar la historia de epidemiológica o contacto cercano con paciente confirmado o con sospecha de COVID-19
	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajadores de la salud 	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier persona, incluidos personales de salud con fiebre o síntomas respiratorios bajos y: Contacto cercano con pacientes confirmados con COVID-19 en los últimos 14 días al inicio de la enfermedad o Historia de viaje a zona donde ha sido identificado transmisión en la comunidad
2	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes mayores de 65 años • Pacientes con comorbilidades • Pacientes con estadía a largo plazo en lugares de cuidado • Primeros respondientes 	<ul style="list-style-type: none"> • Individuos con fiebre o síntomas respiratorios bajos con: Inmunosupresion (VIH, adultos mayores o con comorbilidades) o Individuos críticos a la respuesta ante la pandemia
	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajadores de infraestructura crítica • Individuos que no cumplen los criterios 1-2 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hospitalizados (no en UCI) y residentes de larga data con fiebre inexplicada y síntomas respiratorios bajos (El número de casos confirmados en la comunidad debe considerarse)
3	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajadores de la salud y Primeros respondientes sin síntomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes no hospitalizados que cumplen criterios para test de influenza, incluyendo individuos con comorbilidades o inmunocomprometidos
	<ul style="list-style-type: none"> • Individuos con síntomas leves en comunidades que presentar números altos de hospitalizaciones por COVID-19 	
4	-	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilancia de la comunidad de acuerdo a medidas de autoridades de salud pública o de enfermedades infecciosas

IDSA: Infectious Disease Society of America/Sociedad de enfermedades infecciosas de América. CDC: Center of disease control and prevention/Centro para el control y prevención de enfermedades. UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Fuente: basada en la referencia (19, 36).

Medidas preventivas para el personal de salud

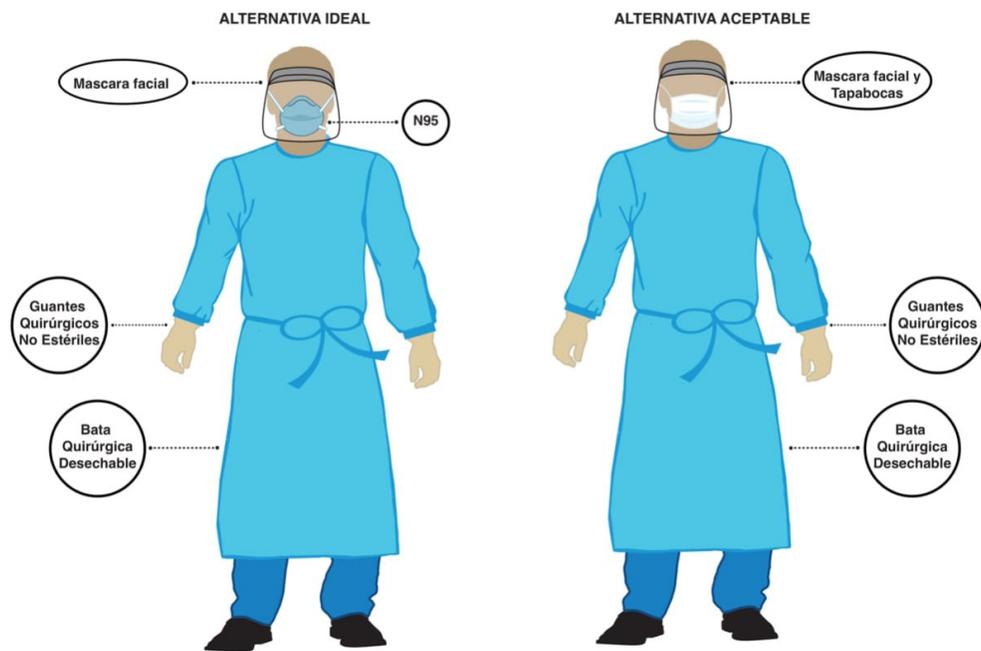
Se deben garantizar diversas medidas en el área de la salud para minimizar la exposición de patógenos respiratorios como cancelar las actividades de atención médica grupal, así como también posponer y/o reprogramar los procedimientos electivos, las cirugías y las visitas ambulatorias no urgentes; es por ello que el CDC (40) explica las medidas antes, durante y después de la consulta presencial en cualquier servicio de urgencias para brindar una adecuada protección a los pacientes (ver tabla 5 y ver figura 2).

Tabla 5. Medidas preventivas durante una consulta presencial en el servicio de urgencias

Conducta	Antes	Durante	Después
Reprogramación de cita si el paciente presenta síntomas respiratorios leves.	X		
Uso de medios electrónicos/telefónico y triage para valoración de síntomas respiratorios y así evitar el colapso de los servicios de salud.	X		
Si es necesario que el paciente recurra al establecimiento, debe tomar en cuenta las medidas preventivas personales antes de su llegada.	X		
Preparar medidas preventivas en el establecimiento ante la llamada del servicio médico de ambulatorio	X		
Limitar puntos de entrada en el establecimiento.		X	
Colocar alertas visuales en la entrada y lugares estratégicos.		X	
Proporcionar información a pacientes sobre protocolos de higiene (lavado de manos, higiene respiratoria, protocolo manejo de la tos).	X	X	X
Proporcionar suministros para el higiene (toallas húmedas a base de alcohol, paños desechables, receptáculos sin contacto para su eliminación).	X	X	
Instalar barreras físicas.		X	
Dar prioridad al triage en pacientes con síntomas respiratorios graves.		X	
Proporcionar mascarilla a pacientes con síntomas respiratorios.		X	
Aislar paciente respiratorio, examinar con puerta cerrada y evitar contacto con otros pacientes del establecimiento.		X	
Desinfección del área donde fue valorado el paciente.			X
Lavado de manos.	X	X	X
Equipo de protección personal (gafas de protección ocular, N95/mascarilla, guantes no estériles, bata).		X	
Retiro de equipo de protección personal.			X
Tener cuidado de no tocar su protección ocular y su respirador o mascarilla	X	X	X

(*): Solo personal de salud o en ciertas condiciones si está indicado por autoridades de salud pública.

Fuente: basada en la referencia (40).



Fuente: elaboración propia.

Figura 2. Equipo de protección personal para el personal sanitario

Medidas preventivas para la población en general

Para la población en general existen diversas recomendaciones tales como: evitar contacto con otras personas, lavarse las manos con agua y jabón o con cualquier desinfectante que contenga al menos 60% de alcohol durante al menos 20 segundos, cubrirse la boca y la nariz con pañuelo, manga o la parte interna del codo al toser y/o estornudar, entre otras (Ver tabla 6). Sin embargo, estas medidas serán más estrictas si la persona ha tenido contacto cercano con el virus y/o exposiciones sospechosas (17, 21).

Tratamiento

No existe tratamiento específico para COVID-19 y en la mayoría de los casos no se requerirá medidas farmacológicas, sin embargo, pacientes con sintomatología severa deben tener un manejo intrahospitalario para su adecuada vigilancia respiratoria, así como evaluación de oxigenoterapia y otras medidas terapéuticas específicas para prevenir complicaciones. El desarrollo de la vacuna

contra el SARS-CoV-2 puede demorar meses, por lo que es indispensable el abordaje de diversas estrategias preventivas (15, 41-43).

Tabla 6. Conducta a seguir según la sintomatología de la persona

Conducta	Sintomatología leve + contacto	Sintomatología grave	Asintomático + contacto	Prevención
Aislamiento social	X	X	X	X
Usar mascara		X		
Uso de máscara al estar alrededor de otros				X*
Consultar vía telefónica	X			
Descansar y mantenerse hidratado	X			
Monitorear síntomas	X			
Consultar vía presencial		X		
Lavado de manos	X	X	X	X
Uso de guantes				*
Evitar uso de transporte público	X	X	X	X
Desinfección de artículos de hogar				X
Evitar contacto con personas enfermas	X	X	X	X
Mantener distancia de 2 metros				X
No compartir artículos personales	X	X		
Uso de la parte interna del codo al estornudar	X	X	X	X

*) : Solo personal de salud o en ciertas condiciones si está indicado por autoridades de salud pública.

Fuente: basada en la referencia (17, 21, 26, 30, 40).

Entre los fármacos en estudio se ha propuesto la cloroquina (CQ), debido a su acción inhibitoria de la cascada o tormenta de citoquinas por medio de la supresión de la activación de linfocitos T; sin embargo, de igual forma se han reportado efectos adversos severos, sobre todo en adultos mayores, por lo que hay investigaciones que indican que la hidroxiclороquina (HCQ) puede ser más tolerable. Ambos fármacos inhiben además el receptor de unión y fusión a la membrana ce-

lular, aspecto fundamental de la patogénesis. Por otro lado, su función principal aumenta el Ph intracelular, inhibiendo así la función lisosomal en células presentadoras de antígeno y células dendríticas para evitar la activación linfocítica. Los efectos de estos fármacos ayudan a disminuir la fiebre y progresión radiológica del patógeno (44-46).

Tabla 7. Definiciones de tipos de casos y contacto

Casos y contacto	Definiciones
Sospechoso	Cumplir los criterios enunciados en tabla 3 y/o: Cuando se presenta sintomatología respiratoria severa y no existe diagnóstico alternativo que explique la presentación clínica.
Probable	Individuos en los que se realizó una prueba diagnóstica y no fue conclusiva o el caso en donde no se pudo realizar la prueba.
Confirmado	Una persona con confirmación de laboratorio de la infección por COVID-19, independientemente de los signos y síntomas clínicos.
Contacto	Cualquier persona que ha tenido exposiciones durante el período de dos a catorce días del inicio de los síntomas: <ul style="list-style-type: none"> - Contacto cara a cara con un caso probable o confirmado menor a un metro de distancia por más de 15 minutos. - Contacto físico directo con un caso probable o confirmado. - Cuidado directo de un caso probable o confirmado sin el uso de medidas de protección adecuadas. - Otras situaciones indicadas por medidas locales de riesgo.

Fuente: basada en la referencia (5).

Al hablar de antivirales, el Remdesivir es un medicamento creado de manera investigativa con actividad in vitro reportada contra el SARS-CoV-2; en conjunto con la Cloroquina pudieron inhibir y mejorar el estado clínico del primer paciente infectado en Estados Unidos, por lo que se inició una investigación de fase III del mismo en Wuhan el 4 de febrero de este mismo año, sin embargo, la gran mayoría de pacientes no necesitan de una terapia antiviral (15, 46-48).

Por otro lado, el uso de Interferón alfa se ha descrito en manejo de CoVs previos, así como en influenza, ya que posee efecto inhibitorio en el linfocito T helper, pese a no tener indicación actual representa un potencial fármaco en estudio (15, 47). Además, el uso indiscriminado de antibióticos, así como de corticosteroides, no está indicado dentro del manejo (15, 28, 42).

La melatonina se podría considerar como una potencial adyuvante en el tratamiento de la neumonía inducida por COVID-19, ya que tiene acción antiviral indirecta por sus características antiinflamatorias, antioxidantes y además mejora directamente la respuesta inmunológica (25).

Recientemente se ha estudiado el efecto de la Ivermectina en pacientes con COVID-19 porque inhibe la replicación del SARS-CoV-2 in vitro. Este es un antiparasitario de amplio espectro que tiene cierta actividad antiviral, ya que se demostró la erradicación del virus en aproximadamente 48 horas, pero no se ha establecido su efectividad en los pacientes que padecen la enfermedad (48).

También existe otra alternativa de tratamiento dada por el conocimiento de distintos mecanismos epigenéticos como el silenciamiento de genes mediante la utilización de RNA de interferencias (RNAi); diversas estrategias se han utilizado en el tratamiento del virus como el VIH mediante esta tecnología (49, 50), lo cual podría evaluarse para el COVID-19.

DISCUSIÓN

Conocer, analizar y prevenir deben ser aspectos fundamentales dentro del aprendizaje de epidemias previas por CoVs, como el caso de SARS-CoV (1, 2, 15) y el MERS-CoV (15, 16). donde las tasas de mortalidad llegaron a ser de 11 y 34 %, respectivamente (15). La identificación de CoVs desde hace seis décadas (7, 11) no fue tan relevante en el ámbito de su investigación hasta que ocurrieron eventos de afectación global como el actual, donde se ha identificado su transmisión (2, 7-9), así como su conformación estructural (8-13) (ver figura 1).

El uso de conocimientos en la morfología del patógeno, como lo es la glicoproteína S, la cual desempeña un factor importante al ingreso celular por medio de la unión al receptor de la ECA2, así como evaluar la acción de la proteasa de papaína en su patogénesis (17), permite el desarrollo de medidas terapéuticas (13, 22, 24). Por otro lado, el evento inflamatorio “tormenta de citoquinas/citoquímica” genera una respuesta inmune exagerada que puede ser parte del proceso de perpetuación de la infección en el tiempo (8, 15, 23, 25), por lo cual debe ser parte del estudio para conocer más a fondo el desarrollo del virus en el transcurso de la enfermedad.

Si bien el SARS-CoV-2 en comparación con los eventos previos por CoVs genera sintomatología respiratoria baja leve en la mayoría de los casos reportados (1, 15, 17, 28), también se han evidenciado formas graves con frecuencia en individuos mayores y con comorbilidades (23, 29) (ver tabla 2).

Entre los métodos imagenológicos, la radiografía de tórax y el CT representan gran ayuda para la valoración de diseminación y progresión de la enfermedad, sobre todo el CT, donde se ha reportado sensibilidad global de 97 % para COVID-19 (32); es por ello que su uso racional e individualizado debe representar gran ayuda para definir conductas terapéuticas.

Los criterios diagnósticos formulados por el CDC desde un inicio se han adaptado (1, 15, 19) (ver tabla 3) en correlación de la estratificación de priorización de acuerdo con los tres y cuatro grupos descritos por el CDC e IDSA (19, 36) (ver tabla 4), que permiten un adecuado abordaje para la utilización de recursos de prueba diagnóstica como la RT-PCR (29-33), siendo el único método indicado hasta el momento. Existen ciertas limitaciones de prueba diagnóstica, que ha reportado sensibilidad del 60-70 % (49), por lo que es vital el avance de estrategias de aprendizaje en la toma y manejo de muestras.

Las medidas preventivas son un trabajo de todas las personas, por lo que es indispensable que el público general, así como el personal de salud, las conozca y aplique (40) (ver tablas 5 y 6). La mejor estrategia preventiva, además de tener el conocimiento, es comprender la situación global y empatizar con las personas más vulnerables que se tienen alrededor. Otras medidas que pueden implementarse a nivel de los hospitales es la formación de equipos de respuesta, incorporando programas de telemedicina (43).

La evidencia del origen de CoVs en las dos últimas décadas, en relación con la comercialización de vida salvaje en distintos mercados de Asia (51), pone en vela la actividad cultural y turística; razón por lo cual se debe exigir a entes gubernamentales la creación de legislaciones para la regulación y mantenimiento de estas actividades comerciales, además de la regulación en la deforestación de los ecosistemas naturales con fines agropecuarios, ya que pueden conducir al contacto de distintos fluidos, como orina y heces, de animales con humanos por vía aérea (52).

Uno de los factores que ha contribuido en la rápida propagación de la infección es el transporte aéreo de pasajeros, por lo que en forma análoga a las medidas de seguridad que se implementaron a raíz de los sucesos del 11 de septiembre de 2001, es necesario establecer protocolos de bioseguridad a nivel mundial en puertos y aeropuertos que incluyan el transporte de agentes etiológicos, fauna silvestre, cribado térmico de pasajeros mediante termo escáneres y el monitoreo de pasajeros provenientes de zona de riesgo.

Además, se conoce que los CoVs presentan una gran capacidad de recombinación, lo que podría conducir a la aparición de nuevos genotipos y/o cepas por medio de diseminación geográfica sin precedentes. Durante la pandemia se han identificado mutaciones en el gen de la proteína S, por medio de la interacción de diversas cepas infecciosas en distintos espacios geográficos, que han generado una mutación diseminada globalmente (D614G) con mayor capacidad patogénica y potencialidad de contagio por medio de uso de puentes de hidrógeno entre la glicoproteína S y el receptor huésped (53); por lo cual es de extrema importancia el seguimiento y vigilancia de los patrones de recombinación genética que ocurren durante el desarrollo del COVID-19, para emplear estos hallazgos en la creación de una vacuna.

No es claro el panorama de tratamientos completamente efectivos ante el SARS-CoV-2 con respecto al crecimiento exponencial de casos. Se siguen realizando investigaciones y pruebas de acuerdo con las características del patógeno, así como de su patogenia. El uso de CQ/HCQ intrahospitalario (44-46), en casos más severos, en conjunto con azitromicina ha demostrado aumentar la efectividad terapéutica (54). Por otro lado, se requieren más estudios en el desarrollo de antivirales como el Remdesivir (15, 21, 46), que representa un gran potencial a futuro para el tratamiento directo contra el SARS-CoV-2.

Con respecto al pronóstico global, de acuerdo con las características epidemiológicas evidenciadas en China desde noviembre de 2019 (3, 6, 17), se estima que las medidas de aislamiento (37, 38) sean necesarias por meses para evitar la progresión en la tasa de contagio y, por ende, nuevos casos.

El Consejo Nacional de Bioética en su Declaración del 19 de marzo de 2020 señalaba que las decisiones que se tomen a nivel nacional o local en instituciones de salud, escuelas, empresas y administraciones deben considerar el principio de la dignidad humana y la necesidad de no contribuir a mayor desigualdad e injusticia en nuestra sociedad. Todo individuo, independientemente de su edad, condición social, grupo étnico u otros, tiene el derecho a tener acceso a la salud (55).

Así mismo, tanto el sector público como el privado deben asumir compromisos para garantizar los derechos laborales sin afectar el ingreso familiar; siendo este aspecto de gran importancia en aquellos que derivan su sustento de manera informal, por lo que deben adoptarse medidas especiales de apoyo económico que garanticen su subsistencia (55).

Todo esto nos lleva a reflexionar sobre la afectación global del COVID-19 en la economía, al tener aislamiento geográfico, social y una acelerada progresión de la tasa de contagio, teniendo en cuenta que para el 11 de mayo de 2020 existen más de cuatro millones de casos y trescientas mil muertes aproximadamente a nivel mundial (5, 18, 19), por lo cual se deben reforzar las medidas preventivas, así como continuar el desarrollo de nuevas terapias.

En este sentido es necesario alcanzar un aislamiento sostenible que procure un equilibrio entre la salud pública y la productividad económica basados en una cultura ciudadana que eduque a la ciudadanía sobre la necesidad de implementar las medidas de bioseguridad recomendadas para prevenir el contagio, en virtud de que cada uno es responsable de la salud del otro y la adopción de estas mismas normas por el sector productivo en pro de la salud de sus trabajadores y por ende del funcionamiento del aparato productivo mientras se desarrollan nuevas vacunas o medicamentos que promuevan inmunidad en la población y permitan la implementación de nuevos tratamientos que conduzcan a la recuperación de los pacientes contagiados con el SARS-CoV-2.

Pero a pesar de este horizonte, esta situación puede contribuir a fortalecer la capacidad instalada del sistema de ciencia, tecnología e innovación, de reforzar el sector salud y la generación de soluciones endógenas que resuelvan los problemas más sentidos de la población colombiana y el mundo, en especial de los más necesitados.

CONCLUSIÓN

Conocer el origen del patógeno, estructura, modo de transmisión, adecuada selección dentro de los criterios diagnósticos, entre otros puntos claves que contribuyen al fortalecimiento de nuevas medidas preventivas y terapéuticas que puedan llegar a ser implementadas por el personal sanitario, generando mejoras en la atención de los pacientes con posible diagnóstico de COVID-19. Más allá de este panorama, la pandemia ha dejado al descubierto las carencias en el sector salud y cómo proceder ante enfermedades contagiosas. Es por ello que se deberían planificar protocolos de emergencia que sean aplicables para este tipo de enfermedades.

Limitaciones

Debido a la evolución dinámica sobre este tema en diversos aspectos por estudiar, se decidió realizar una revisión de la literatura analizando los hallazgos encontrados hasta el momento de concluir esta revisión. Sin embargo, es fundamental el análisis continuo y sistemático de la literatura.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Angélica María García por su valioso apoyo en la revisión bibliográfica para la elaboración del artículo, así como también a Maria Catalina Moreno y Anabella Zannin Ferrero por la elaboración y edición de la figura 2.

Declaración de conflicto de interés: Los autores estamos de acuerdo en la totalidad del contenido, la organización y la forma de presentación de este trabajo, así como el orden de aparición. De la misma forma certificamos que no existe conflicto de interés alguno por parte de los autores.

Financiación: No se recibió financiación para la realización de este estudio.

REFERENCIAS

1. Shah A, Kashyap R, Tosh P, Sampathkumar P, O'Horo JC. Guide to Understanding the 2019 Novel Coronavirus. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(4):646–52. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.02.003>
2. El Zowalaty ME, Järhult JD. From SARS to COVID-19: A previously unknown SARS- related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans – Call for a One Health approach. *One Heal.* 2020;9:100124. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100124>
3. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. *WHO - Interim Guid.* 2020;2019(January):1–7.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;2019.
5. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-83. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
6. Rodríguez-Morales AJ, Sánchez-Duque JA, Hernández Botero S, Pérez-Díaz CE, Villamil-Gómez WE, Méndez CA et al. Preparación y control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en América Latina. *Acta Médica Perú.* 2020;37(1):3–7.
7. Hu B, Ge X, Wang LF, Shi Z. Bat origin of human coronaviruses Coronaviruses: Emerging and re-emerging pathogens in humans and animals Susanna Lau Positive-strand RNA viruses. *Virol J.* 2015;12(1):1–10. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-015-0422-1>

8. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–32.
9. Hu D, Zhu C, Ai L, He T, Wang Y, Ye F et al. Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1). Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41426-018-0155-5>
10. Báez-Santos YM, St. John SE, Mesecar AD. The SARS-coronavirus papain-like protease: Structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res.* December 2015;115:21–38. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.12.015>
11. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(6):439–50.
12. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;1–12. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
13. Yan R, Zhang Y, Guo Y, Xia L, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the 2019-CoV by human ACE2. *bioRxiv.* 2020;2762(March):2020.02.19.956946. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.956946v1>
14. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):601–4.
15. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun.* February 2020:102434. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>
16. Malik M, Elkholy AA, Khan W, Hassounah S, Abubakar A, Tran Minh N et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus: Current knowledge and future considerations. *East Mediterr Heal J.* 2016;22(7):533–42.
17. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):1–23.
18. Adhikari SP, Meng S, Wu Y, Mao Y, Ye R, Wang Q et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. 2020;1–12.

19. Center for disease control and Prevention (CDC). Evaluating and testing persons with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>
20. Vincent C. C. Cheng, Susanna K. P. Lau, Patrick C. Y. Woo & Kwok Yung Yuen. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging. *Clinical Microbiology Reviews* 2007; 20(4):660-694.
21. Dietz L, Horve PF, Coil D, Fretz M, Eisen J, Wymelenberg K Van Den. Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature and Built Environment (BE) Considerations to Reduce Transmission. *Preprints*. March 2020:1-29.
22. McMurray JJ V, Pfeffer MA, Ph D, Solomon SD. Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. 2020;1-7.
23. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
24. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;(xxxx). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044>
25. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020;117583. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>
26. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Heal*. 2020;8(4):e488-96.
27. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020;2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>
28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
29. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic re-

- view and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101623. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
30. Sverzellati N, Milone F, Balbi M. How imaging should properly be used in COVID-19 outbreak: an Italian experience. *Diagn Interv Radiol*. 2020;10–2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32229434>
 31. Zu ZY, Jiang M Di, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. 2020;2019:200490.
 32. Tao Ai, Zhenlu Yang, Hongyan Hou CZ, Chong Chen, Wenzhi, Qian Tao, Ziyong Sun LX. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. 2014;80(2):1–8.
 33. Yicheng Fang, Huangqi Zhang, Jicheng Xie, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiographics*. 2020;1–8. Available at: [https://lens.org/019-239-691-300-250%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32155273%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9%0Ahttp://dx.doi.org/](https://lens.org/019-239-691-300-250%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32155273%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9%0Ahttp://dx.doi.org/)
 34. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
 35. LiliF™ Diagnostics. LiliF™ COVID-19 Real-time RT-PCR Kit. 2020. Disponible en: https://intronbio.com:6001/intronbioen/product/product_view.php?PRDT_ID=2310
 36. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *COVID-19 Prioritization of Diagnostic Testing*. 2020;2.
 37. Ministerio de interior de la República de Colombia. Decreto 457 del 22 de marzo de 2020. Disponible en: <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%20457%20DEL%2022%20DE%20MARZO%20DE%202020.pdf>
 38. Ministerio de interior de la República de Colombia. Decreto 531 del 8 de abril de 2020. Disponible en: <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%20531%20DEL%208%20DE%20ABRIL%20DE%202020.pdf>
 39. Doremalen L, Morris D, Hoolbrok M, Gamble A, Williamson A, Tamin A, Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;0–3.

40. Center for disease control and Prevention (CDC). Interim infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in healthcare settings. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Finfection-control%2Fcontrolrecommendations.html#minimize
41. Sorbello M, El-Boghdady K, Di Giacinto I, Cataldo R, Esposito C, Falcetta S et al. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*. 2020;
42. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;2019.
43. Hollander J, Brendan C. Virtually perfect? Telemedicine for Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;1-3. doi: 10.1056/NEJMp2003539
44. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. February 2020;4-7(1).
45. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020; Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.00>
46. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6(1):6-9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
47. Tinku Joseph; Mohammed Ashkan. International Pulmonologist's consensus on Covid-19. 2020.
48. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;104787. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251768>
49. Scarborough, RJ and Gatignol A. RNA Interference Therapies for an HIV-1. *Functional Cure. Viruses*. 2018; 10(8) doi:10.3390/v10010008
50. Swamy MN, Wu H, and Shankar P. Recent advances in RNAi-based strategies for Therapy and Prevention of HIV-1/AIDS. *Adv Drug Deliv Rev*. August 2016; 103: 174-186. doi:10.1016/j.addr.2016.03.005.

51. Ying T, Wang K, Liu X, Wen J, Goh E. Rethinking game consumption in tourism: a case of the 2019 novel coronavirus pneumonia outbreak in China. *Tour Recreat Res.* 2020;0(0):1–6. Available at: <https://doi.org/10.1080/02508281.2020.1743048>
52. Le Guenno, B. Los nuevos virus. *Investigación y Ciencia.* 1995; 36:44-51. Disponible en: <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/bosn-de-higgs-204/los-nuevos-virus-3097>
53. Korber B, Fischer W, Gnanakaran SG, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *bioRxiv.* 2020;2020.04.29.069054.
54. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
55. Consejo Nacional de Bioética. Declaración del Consejo Nacional de Bioética. Colombia: CNB; 19-03-2020. Disponible en: https://minciencias.gov.co/sites/default/files/declaracion_cnb_sobre_covid19.pdf